

Zeytin Yaprağının Biyolojik Etkileri ve Tıpta Kullanımı

Biologically Effects and the Medical Usage of Olive Leaves

¹Ferah Armutcu, ¹Sümeyya Akyol, ¹Rukiye Hasgöl, ¹M. Ramazan Yiğitoğlu

¹Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

SUMMARY

Olive tree (*Olea europaea*) leaves have been widely used in traditional remedies in European and Mediterranean countries. They contain many potentially bioactive compounds that may have antioxidant, antihypertensive, antiatherogenic, anti-inflammatory, hypoglycemic, and hypocholesterolemic properties. The primary medical constituents contained in unprocessed olive leaf is believed to be the antioxidants oleuropein and hydroxytyrosol, as well as several other flavonoids, which are the most common group of polyphenolic compounds in the human diet. Olive leaf harbours antioxidant properties that help protect the body from the continuous activity of free radicals. Olive leaf extract has been found in the various diet contents such as, liquid concentrate, powder, capsules, and dried leaf tea. The evidence supporting the potentially beneficial effects of olive leaves on human health are presented in this review article.

Key words: Olive leaf, oleuropein, polyphenols, antioxidants, human health

ÖZET

Zeytin ağacı (*Olea europaea*) yaprakları Akdeniz ülkelerinde ve Avrupa'da geleneksel tedavilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antioksidan, antihipertansif, antiaterojenik, anti-inflamatuvar, hipoglisemik ve hipokolesterolemik özelliklere sahip olabilen pek çok potansiyel biyoaktif bileşik içerirler. İşlenmemiş zeytin yaprağında bulunan primer etkili bileşenlerin, oleuropein ve hidroksitirozol gibi antioksidanların yanı sıra, insan diyetinde en sık yer alan polifenolik bileşikler olan diğer flavonoidler olduğuna inanılmaktadır. Zeytin yaprağı vücudu sürekli aktif serbest radikallerden korumaya yardım eden antioksidan özellikleri barındırır. Zeytin yaprağı ekstresi; konsantre sıvı, toz, kapsül ve kuru yaprak çayı olarak değişik diyet içeriklerinde bulunmaktadır. Zeytin yapraklarının insan sağlığı üzerine potansiyel yararlı etkilerini destekleyen kanıtlar bu inceleme makalesinde sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Zeytin yaprağı, oleuropein, polifenoller, antioksidanlar, insan sağlığı

Corresponding Author:

Ferah Armutcu
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,
Anadolu Bulvarı 16/A Yenimahalle Ankara, Türkiye.
e-mail: drferah@yahoo.com

Received August 23, 2011; accepted October 13, 2011
DOI 10.5455/spatula.20111013104724
Published online in ScopeMed (www.scopemed.org).
Spatula DD. 2011; 1(3): 159-165.

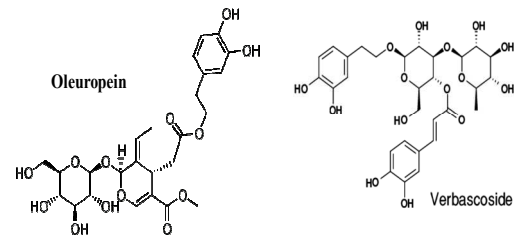
GENEL BİLGİLER

Zeytin ağacı (*Olea europaea*) dünyadaki en dayanıklı ağaçlardandır. Yaprığı asırlardır yeryüzünde yetiştiği tüm bölgelerde halk tarafından çeşitli hastalıkların geleneksel tedavilerinde kullanılmaktadır. Özellikle Akdeniz havzasında önemli bir ürün olan zeytin, tüm dünyadaki üretimin yaklaşık %98'ini karşılamaktadır. Bölge insanı için temel besin öğelerinden olduğu gibi, önemli ekonomik faydalar sağlamaktadır [1,2]. Son zamanlarda pek çok bilimsel araştırmanın zeytin, zeytinyağı ve zeytin yaprağı gibi ürünler başta olmak üzere zeytin ağacı üzerinde odaklandığı görülmektedir [3]. 18. Yüzyılda, Malarya salgınına karşı kullanıldığı bilinen zeytin yaprağının terapötik özellikleri konusunda ilk veriler 1854 yılında ortaya atılmış ve geçen yüzyılın ortalarında, zeytin yaprağı ekstresinin hipertansiyon üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bulunmuştur [4]. Bilim adamlarının zeytin yaprağının potansiyel sağlık etkileri konusuna artan ilgisi, yapılan çalışma sayısını artırmış, yine bitkisel çayların sağlıkla ilgili etkilerine artan ilgi nedeniyle, Akdeniz insanları arasında sık kullanılan geleneksel bitki çaylarından zeytin yaprağı çayı da araştırma konuları arasına katılmıştır [5]. Akdeniz diyetinin önemli bir unsuru olan zeytinyağı gibi, zeytin yapraklarının da, Akdeniz ülkelerinde bazı hastalıkların daha az görülme sebeplerine katkı yapan bir faktör olabileceği üzerinde durulmaktadır. Araştırmalar, zeytinyağı kadar zeytin yaprağı ekstrelerinden elde edilen bileşiklerin antihipertansif, anti-aterojenik, kardiyoprotektif, hipokolesterolemik, hipoglisemik, antimikrobiyal, antiviral, antitümör, anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermektedir [3-6]. Bu inceleme makalesinde, bir gıda takviyesi olan zeytin yaprağı ve ekstresinin özellikleri ve sağlığa faydalı etkileriyle ilgili literatür bilgisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

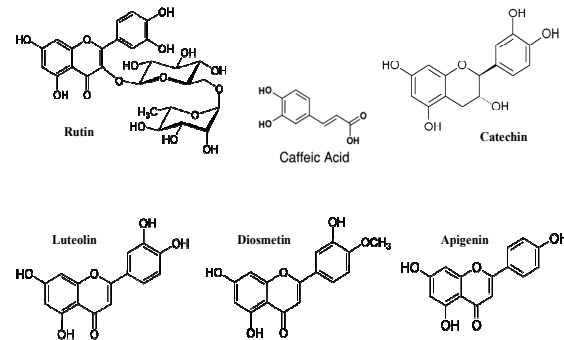
Zeytin yaprağının kimyasal bileşikleri

Yapılan araştırmalara göre, zeytin yaprağı bazı element, vitamin ve yağlar gibi mikro besinler dâhil yüz kadar farklı kimyasal madde içermektedir. Bu maddeler arasında özellikle fenolik bileşikler ve türevlerinin, zeytin yaprağının biyolojik etkilerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir [7]. Zeytin yapraklarının kimyasal bileşimi, zeytin ağacının türü, yetiştiği bölge, iklim, dalların ağaca oranı, zeytin yaprağının yapısal karbonhidrat ve azot içeriği gibi çeşitli şartlara bağlı olarak değişir. Ayrıca, hasat zamanı, uygulanan kültürel tedbirler, saklama şartları, nem içeriği, toprak ve yağlar ile

kontaminasyonun derecesi gibi faktörlerden de etkilenir [8,9]. Zeytin yaprağı ekstresinde başlıca beş grup fenolik bileşik bulunur; oleuropeositler (oleuropein ve verbascoside), flavonlar (luteolin-7-glukozit, apigenin-7-glukozit, diosmetin-7-glukozit, luteolin ve diosmetin), flavonoller (rutin), flavan-3-oller (kateşin) ve süstitüe fenoller (tirosol, hidroksitirozol, vanilin, vanilik asit ve kafeik asit) [7]. HPLC yöntemi ile bu bileşiklerin bir kısmı (oleuropein, verbascoside, rutin, kafeik asit, luteolin-7-glucosit, apigenin-7-glucosit ve luteolin 4-glucosit) tanımlanmıştır (Şekil 1 ve 2) [10].

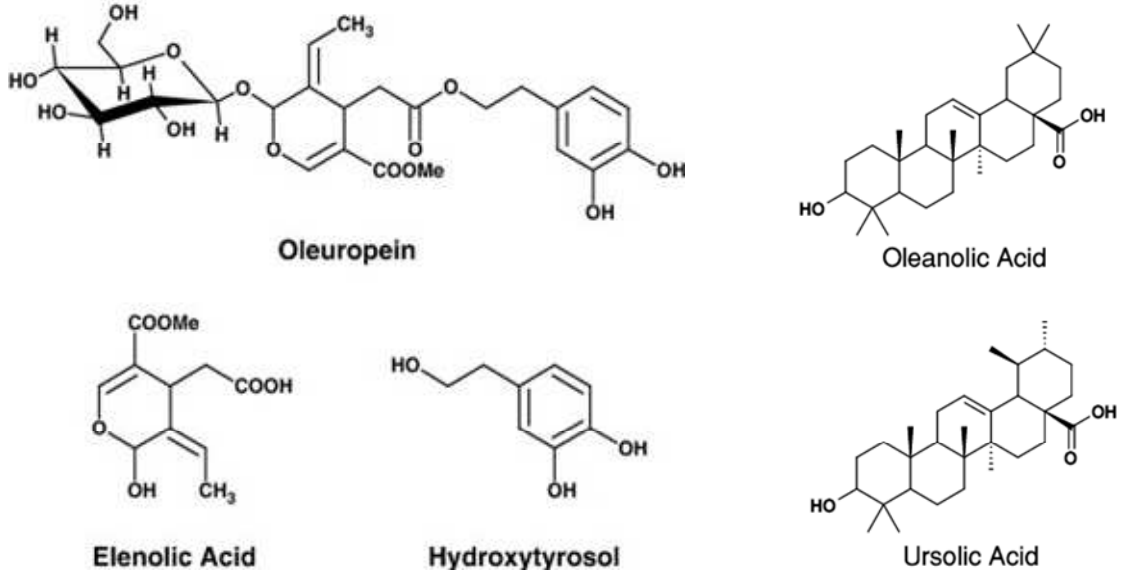


Şekil 1: Zeytin yaprağı ekstresinde bulunan oleuropeositler ve kimyasal yapıları.



Şekil 2: Zeytin yaprağı ekstresinde bulunan flavonoid bileşikler ve kimyasal yapıları.

Zeytin polifenollerinin iki temel kaynağı; zeytin yaprağı ve zeytinyağı sanayinde “alperujo” olarak bilinen katı atıklardır. Alperujo (pirina), zeytinyağında bulunandan 100 kat daha yüksek konsantrasyonlara kadar içeriğiyle, doğal antioksidanların ucuz bir kaynağıdır. Zeytin yaprakları, diğer ürünlere göre, en yüksek antioksidan ve serbest radikal temizleyici güce sahiptir (zeytinyağında %0.005-%0.12 arasında olan oleuropein içeriği, alperujo’da %0.87, zeytin yapraklarında ise %1-%14 arasındadır) [11]. Zeytin yaprağında en bol oleuropein bulunurken, hidroksitirozol, luteolin, apigenin-7-glikozitler ve verbascoside onu izlemektedir.



Şekil 3: Oleuropein metabolitleri; elenolik asit ve hidroksitirozol ile oleanolik ve ursolik asitin kimyasal yapısı

Zeytin yapraklarının toplam polifenol ve flavonoid içeriği, kırmızı üzüm kabuğuna benzer değerlere sahiptir; her 100 gr'da 2058 mg GAE (gallik asit eşdeğeri) polifenol, 858 mg CTE (kateşin eşdeğeri) flavonoid bulunmuştur [12].

Acı bir bileşik olan oleuropein zeytin ağacındaki baskın sekoiridoid olup, anti-inflamatuvar özelliklerle donatılmış güçlü bir antioksidandır. 1908 yılında keşfedilen oleuropein, elenolik asit ve dihidroksifeniletanolün heterosidik bir esteridir. Daha yaygın olarak hidroksitirozol olarak bilinen 3,4-dihidroksifenil etanol, oleuropeinin başlıca yıkım ürünü, bir diğer ifade ile oleuropein öncülü iken, verbascoside hidroksitirozol ve kafeik asitin konjuge bir glukozididir (Şekil 1,3) [7,13]. İşlenmiş zeytin ve zeytinyağında hidroksitirozol, işlenmemiş zeytin ve yapraklarında ise oleuropein daha yüksek miktarlarda bulunur. Zeytinin olgunlaşması sırasında meydana gelen kimyasal ve enzimatik reaksiyonlar nedeniyle ya da zeytinyağı üretim sürecinde, oleuropein konsantrasyonu azalırken hidroksitirozol konsantrasyonu artmaktadır [14]. Zeytin ağacında polifenoller, patojen saldırıya karşı tepki ve böcek zararlılarına cevabın bir sonucu olup, zeytin yapraklarının fenolik madde içeriği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır [6,15]. Zeytin yaprağı ekstreleri, başlıca temel bileşik oleuropeine ilaveten tetrasiklik ve pentasiklik triterpenler, steroller, eritrodio, uvaol ve oleanolik asiti ürün verir. Somova ve arkadaşları [16], Afrika zeytin ağacı yaprak ekstresi temel içeriğinin, oleanolik asit ile

izomeri ursolik asitin 1:1 karışımı olduğunu bildirdi. Yunanistan ve Avrupa zeytin yapraklarının, sırasıyla %0.71 ve %2.47 oleanolik asit içerdiği bulunurken, bu zeytin türlerinde ursolik asit tespit edilemedi (Şekil 3). Zeytin yaprağındaki oleuropein, hidroksitirozol ve tirozol gibi polifenollerin biyoyararlanımı konusunda literatürde henüz yeterli veri yoktur. Oleuropeinin büyük boyutu ve düzlemsel yapısı nedeniyle bağırsaklardan emiliminin yetersiz olduğu bilinmektedir. Bir glikozit olan oleuropein için, ince barsak epitel hücreleri üzerinde sodyum bağımlı glukoz taşıyıcıya benzer olası bir geçiş modeli öne sürülmüş ve benzer bir polifenolik bileşik olan kuersetinin glikozidi absorbe eden aktif şeker taşıyıcılar içerdiği iddia edilmiştir [17].

Biyolojik aktiviteleri

Serbest radikalleri nötralize etme yetenekleri iyi bilinen, özellikle reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin insan vücudunda oluşturduğu hasarı azaltan bu fenolik antioksidan bileşikler, yaşlanma belirtilerini ve hücre degradasyonunu azaltarak birçok dejeneratif hastalığı önleyebilir. Oksidatif hasarın, kalp damar hastalıkları, kanser ve diğer kronik hastalıkların riskinde bir artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir [18]. Son yıllarda gıdaların biyoaktif bileşenleri olan doğal antioksidanlara karşı giderek artan bir ilgi vardır. Kalp ve damar hastalıkları ve bazı kanserlere karşı Akdeniz diyetinde olduğu gibi, meyve ve sebzeden zengin diyetlerde koruyucu etkiler kısmen bu tür antioksidanlara isnat

edilmektedir [7,19]. Zeytin ağacındaki sekoiridoid ailesinin başlıca terkibi olan oleuropeinin, anti-inflamatuar özelliklerle donatılmış güçlü bir antioksidan olduğu gösterilmiştir. Benavente-Garcia ve arkadaşları [7] flavonoller, flavan-3-oller ve katekol yapılı flavonların 2,22-azinobis (3-etilbenzotizolin-6-sulfonik asit; ABTS) radikal katyonu için, zeytinde en etkili fenolik bileşik baskılayıcılar olduğunu ve bunun da flavonoid yapısında daha fazla serbest hidroksil grubu bulunmasından kaynaklandığını ileri sürdü. Zeytin yaprağı ekstresinin toplam (karışım halinde) antioksidan aktivitesinin en yüksek değere ulaşması ve radikal temizleme kapasitesinin bu bileşiklerin her birinin tek başına gösterdiği değerden yüksek olması, fenolik bileşiklerin sinerjik davranış gösterdiğini düşündürmektedir. Flavonoidler, oleuropeositler ve sübstütüe fenollerin relatif radikal temizleme kapasiteleri; rutin > catechin \approx luteolin > hydroxytyrosol > diosmetin > caffeic acid > verbascoside > oleuropein > luteolin-7-glucoside \approx vanillic acid \approx diosmetin-7-glucoside > apigenin-7-glucoside > tyrosol > vanillin şeklinde sıralanır (Tablo 1) [7].

Tablo 1: Zeytin yapraklarından elde edilen fenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri [7].

Fenolik bileşik	TEAC*(mmol/L)
Zeytin yaprağı özütü	1.58
Rutin	2.75
Kateşin	2.28
Luteolin	2.25
Hidroksitirozol	1.57
Diosmetin	1.42
Kafeik asit	1.37
Verbascoside	1.02
Oleuropein	0.88
Luteolin-7-glukosit	0.71
Apigenin-7-glukosit	0.42

*TEAC (Troluks eşdeğer antioksidan kapasite)

Oleuropein tarafından serbest radikal oluşumunun önlenmesi; siklooksijenaz yolunu etkilemeksizin lipoksijenazlar gibi çeşitli inflammatuar enzimleri inhibe etme kabiliyeti kadar, serbest radikal üretim reaksiyonlarını kataliz eden Cu ve Fe gibi metal iyonlarını şelatlama kabiliyeti nedeniyle de olabilir. Ayrıca, hidroksitirozol, oleuropein, kafeik asit ve tirosolün toksisite belirtisi olmaksızın, intakt lökositler ile reaktif oksijen türleri üretimini

önleme yeteneğine sahip oldukları bulundu [6,16]. Oleuropein ve hidroksitirozol, zeytin yaprağı ekstresindeki temel bileşikler olup, sırasıyla hidroliz olurlar. Oleuropein ve metaboliti hidroksitirozol, her ikisi de optimum antioksidan ve/veya radikal temizleyici aktivite için fonksiyonel bir (katekol) gruba sahiptir. Nötrofillerde respiratuar patlama ve hipoklorik asit kaynaklı radikaller için inhibitör olan bu iki bileşimin, süperoksit anyon temizleyicisi oldukları da gösterilmiştir [20]. Oleuropein ile daha fazla aktivite görülse de, her iki bileşimin de hidroksil radikallerini temizlediği, ör; 1,1- difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikalinin etkili temizleyicileri oldukları rapor edilmiştir [21,22].

Zeytin yaprağının tedavi amaçlı kullanımı

Akdeniz diyetinin önemli bir bileşeni olan zeytinyağı gibi geleneksel tedavi seçenekleri arasında yeralan zeytin yaprağının da, sahip olduğu özellikler nedeniyle modern tıpta bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Büyükbacı ve El [5], zeytin yapraklarından hazırlanan çayın DPPH ve hidrojen peroksit radikallerine karşı antioksidan etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Zeytin yapraklarından elde edilen oleuropeinin oksidatif stres, enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar üzerine etkileri alloksan ile indüklenmiş diyabetik tavşanlarda araştırılmış; çalışma sonuçları, oleuropeinin diyabet ile indüklenen hiperglisemi ve oksidatif stresini inhibe etme potansiyeli olduğunu ve oksidatif stresle ilişkili komplikasyonların önlenmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir [23]. Bouaziz ve arkadaşları [24] işlenmiş zeytin, kabuk yağları ve hidrolizat özütleri ile zenginleştirmenin, yapraklar ve ekstrenin antioksidan içeriği nedeniyle oksidatif bozulmaya karşı belirgin direnç oluşumuna yol açtığını rapor etmişlerdir. Bir diğer çalışmada ise, ekstrenin antioksidan potansiyeli, hem tuz-duyarlı hem de tuz-dirençli Sprague Dawley sıçan kanlarında glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzim düzeyleri izlenerek ölçülmüştür. Normotensif (kontrol) sıçanlarla karşılaştırıldığında; tedavi olmayan tuz-dirençli sıçanların plazma GSH-Px düzeyinde %22, eritrosit SOD düzeyinde %24 kadar anlamlı azalma ile uyumlu bir antioksidan etkiye yol açtığı gösterilmiştir [15]. Evre-1 hipertansiyonu olan hastalarda günde iki kez (500 mg) zeytin yaprağı ekstresinin, sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerinde, günde iki kez etkin doz (12.5-25 mg) kaptopril tedavisine benzer tansiyon düşürücü etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ekstrenin lipid profili üzerinde de (trigliserid, total ve LDL kolesterolü düşürücü) faydalı etkilerinin olduğu bildiril-

miştir [25]. Zeytin yaprakları geleneksel olduğu kadar, artık günümüzde de diyabetik hiperglisemi, hipertansiyon ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve özellikle Avrupa'da diyabet ve hipertansiyon için geleneksel bir ilaç olarak kabul edilmektedir [26,27]. Diyabette oleuropeinin hipoglisemik etkisini açıklamak için, glukozla-uyarılan insülin salınımı etkileme potansiyeli ve periferik glukoz alımını artırıcı etkisinin olduğu şeklinde [23] iki mekanizmanın yanı sıra, diyabet ve komplikasyonlarına karşı antioksidan aktivite gösterdiği de ileri sürülmektedir [28].

Alloksan ile indüklenen diyabetik tavşanlarda oleuropeinin hipoglisemik ve antioksidan etkilerini araştıran çalışmada, tavşanlara 16 hafta boyunca 20 mg/kg vücut ağırlığında oleuropein verildi. Sekizinci haftada önemli ölçüde azalmaya başlayan glukoz düzeyleri, çalışma süresince yüksek glukoz düzeyleri gösteren diyabetik (kontrol) tavşanlar ile karşılaştırıldığında, oleuropeinle tedavi edilen tavşanlarda anlamlı derecede azaldığı bulundu [23]. Zeytin yaprağı ekstresinin diyabetik ratlarda tokluk kan şekeri üzerindeki etkisini araştıran çalışmanın bulguları da, luteolin ve oleanolik asitin tokluk kan şekeri artışı üzerinde bir inhibitör etkisi olduğunu göstermektedir [26]. İnsanlarda pişmiş pirinç yüklemesine glisemik yanıtların araştırıldığı bir diğer çalışmada, zeytin yaprağı ekstresinin, borderline grup kan şekeri düzeylerini, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalttığı ve zeytin yaprağındaki oleuropeinin hücrelere glukoz alımını hızlandığı Gonzalez ve arkadaşları [29] tarafından rapor edilmiştir. Akdeniz diyetinde zeytin yaprağı ve yağının fenolik bileşikleri, düşük kalp hastalığı insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Buna göre antioksidan bakımından zengin bu diyetler serbest radikalleri temizleyerek, sonuçta da oksidasyonu inhibe edip ateroskleroza geciktirerek oksidatif metabolizmanın zararlı etkilerini önleyebilir. Bu sürecin fosfolipaz C aktivasyonu ve araşidonik metabolizmasıyla ilişkili olabileceği ve hidrojen peroksidi azalttığı düşünülmektedir [3,18]. Zeytin yaprağı (*olea europaea*) ekstresinin kardiyovasküler etkileri, oleuropein ve oleacein temel bileşenlerine atfedilmektedir [30]. Somova ve arkadaşlarının [16] araştırmasında oleanolik asit, ursolik asit ve üç farklı zeytin yaprağı (Afrika, Yunanistan ve Cape Town) ekstraktlarının antihipertansif, diüretik, aterosklerotik, antioksidan ve hipoglisemik etkileri, insülin dirençli genetik hipertansiyon sıçan modeli kullanılarak araştırıldı. İnsülin dirençli sıçanların kan şekeri düzeyinde %26 ve total kolesterolde %108 oranında anlamlı artışla birlikte, LDL kolesterol ve trigliseritlerde dört kattan fazla artış ile erken

ateroskleroz geliştirme eğilimi gözlemlendi. Oleanolik asit, ursolik asit ve zeytin yaprağı ekstresiyle tedaviden 6 hafta sonra, tüm biyokimyasal parametrelerin neredeyse tamamen normale döndüğü bildirildi. Pignatelli ve arkadaşları [31] oleuropein ve hidroksitirozol, phorbol 12-miristat 13-asetatla indüklenen insan nötrofilleri solunum patlamasını doza bağımlı olarak inhibe ettiğini ve bu etkinin, araşidonik asit metabolizması esnasında üretilen ve trombosit agregasyonunu başlatan H_2O_2 'i temizleme kapasitelerine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Singh ve arkadaşlarının [32] 18-54 yaşları içinde, 11 sağlıklı erkek gönüllüde trombosit fonksiyonu üzerine zeytin yaprağının etkilerini araştırdığı ve gıda sıklığı anketi kullanılarak, 7 gün süresince gönüllü gıda kayıtlarıyla elde edilen çalışma sonuçları, sigara içmeyen sağlıklı erkeklerde zeytin yaprağındaki polifenollerin, *in vitro* trombosit aktivasyonu yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Mohagheghi ve arkadaşlarının [33] serebral iske mi hayvan modelinde, oral yolla verilen zeytin yaprağı ekstresinin nöroprotektif etkilere de sahip olduğu; infarkt volümü, beyin ödemi ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde azalma gözlenirken, geçici orta serebral arter tıkanması sonrası nörolojik defisitte iyileşme rapor edilmiştir.

Çeşitli hayvan türlerinde tamamen zehirsiz olan oleuropein, antitümöral aktiviteye de sahiptir. Doksorubisin (DXR), klinikte adriamisin olarak bilinen bir antrasiklin antibiyotik ve malignite tedavisinde son derece etkili olan bir antineoplastik ilaçtır. Sıklıkla konjestif kalp yetmezliğine yol açan istenmeyen ciddi kardiyotoksik yan etkileri nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır [34]. Sıçanlarda akut DXR tedavisiyle indüklenen kardiyotoksiste üzerinde oleuropein etkisi araştırılmıştır. Andreadou ve arkadaşları [35] oleuropein ile tedavi edilen tüm grupların, DXR ile indüklenen kardiyotoksisteye karşı oleuropeinin koruyucu etkisini gösteren, kontrol grubuna kıyasla kardiyomiyositlerde çok düşük sitoplazmik vakuolizasyon olduğunu bildirmişlerdir. Oleuropeinin, lipid peroksidasyon ürünlerini inhibe ederek, oksidatif stresi ve kardiyomiyositlerde nitrik oksit türlerini azaltarak, DXR ile indüklenmiş kardiyotoksisteyi başarıyla tedavi ettiğini göstermişlerdir. Yakın zamanda yayınlanmış bir diğer çalışmada, zengin hidroksitirozol ve oleuropein içeren zeytin yaprakları ekstresinin, meme kanseri hücrelerinde ilerlemeyi yavaşlattığı rapor edilmiş ve bu etkilerin mikrobisiner, özellikle polifenollerden ileri geldiği ileri sürülmüştür [4]. Son yıllarda gıda biyoaktif bileşenleri gibi doğal antioksidanların kullanımı konusuna giderek artan bir ilgi olup, bu tür gıdalara

“fonksiyonel gıda” adı verilmektedir [36]. Antioksidanlar ve özellikle fenolik bileşikler için önemli bir besin kaynağı olan zeytin yaprağı ekstresi de fonksiyonel bir gıda olma potansiyeline sahiptir [37]. Ancak, çoğu bitkisel kaynaklı bu tür ürünlerin doğru/tavsiye edilen dozajda olmadığı ve fitokimyasal içerikleri nedeniyle potansiyel risk taşıdıklarına da dikkat çekilmektedir. Rodrigues ve arkadaşlarının [38] yaptığı araştırma sonuçları, farelerde 14 hafta süreyle zeytin yaprağı ekstresi takviyesinin biyokimyasal, histolojik ve karaciğer mitokondrilerinde anlamlı değişiklikleri indüklediğini göstermişlerdir. Ekstrenin (%0.5 ve %0.75 gibi) yüksek konsantrasyonlarda ALT ve ALP aktivitelerinde anlamlı artışın yanı sıra, histolojik olarak safra yollarında hiperplazi ve kolestaza; hepatositlerde ise nekroz ve inflamasyona yol açtığı ve yine yüksek dozlarda kısmen fibrozis oluşturduğu bildirilmiştir.

SONUÇ

Akdeniz bölgesinde zeytin yaprağı ve yaprak çayı geleneksel ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, zeytin yaprağının hipertansiyon, kalp-damar hastalıkları, diyabet, hiperlipidemi ve kanser gibi bazı hastalıklar için potansiyel olarak yararlı etkilere sahip olduğu fikrini desteklemektedir. Bu yararlı etkiler, oleuropein ve hidroksitirozol başta olmak üzere daha çok zeytin yaprağının antioksidan bileşenlerine bağlıdır. Zeytin yaprağının sağlık üzerine etkileri insanlarda umut verici olmasına rağmen, biyoaktif bileşenlerle diğer besin maddeleri arasında olası etkileşimlerin daha iyi anlaşılması ve insan deneklerde çeşitli yararlı etkiler elde etmek ve tedavide kullanabilmek için en etkili dozu tayin etme ihtiyacı gibi zorluklar da mevcuttur. Zeytin yaprağı ekstresinin çeşitli dozlarda güvenlik profilini incelemek için daha geniş kapsamlı klinik çalışmalar gereklidir. Zeytin yaprağı ve biyoaktif bileşenlerinin terapötik etkinlikleri konusunda, altta yatan moleküler mekanizmaları anlamamızı sağlayacak daha ileri ve detaylı araştırmalar yapılmalıdır.

REFERENCES

1. Soni MG, Burdock GA, Christian MS, Bitler CM, Crea R. Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. *Food Chem Toxicol.* 2006; 44(7):903-15.
2. UN Food and Agriculture Organization. *FAO Yearbook Production.* Rome. 1995; 48: 118-9.

3. El SN, Karakaya S. Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutr Rev.* 2009; 67(11): 632-8.
4. Bouallagui Z, Han J, Isoda H, Sayadi S. Hydroxytyrosol rich extract from olive leaves modulates cell cycle progression in MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(1): 179-184.
5. Büyükbacı A, El SN. Determination of *in vitro* antidiabetic effects, antioxidant activities and phenol contents of some herbal teas. *Plant Foods Hum Nutr.* 2008; 63(1): 27-33.
6. Visioli F, Poli A, Gall C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev.* 2002; 22(1): 65-75.
7. Benavente-Garcia J, Castillo J, Lorente A, Ortuno A, Del Rio JA. Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem.* 2000; 68(4): 457-62.
8. Delgado-Pertinez M, Gomez-Cabrera A, Garrido A. Predicting the nutritive value of the olive leaf (*Olea europaea*): digestibility and chemical composition and *in vitro* studies. *Anim Feed Sci Technol.* 2000; 87(3-4): 187-201.
9. Martin-Garcia AI, Molina-Alcaide E. Effect of different drying procedures on the nutritive value of olive (*Olea europaea* var. *europaea*) leaves for ruminants. *Anim Feed Sci Technol.* 2008; 142(3-4): 317-29.
10. Pereira AP, Ferreira IC, Marcelino F, Valentão P, Andrade PB, Seabra R, et al. Phenolic compounds and antimicrobial activity of olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) leaves. *Molecules* 2007; 12(5): 1153-62.
11. Japon-Lujan R, Luque-Rodriguez JM, Luque de Castro MD. Dynamic ultrasound-assisted extraction of oleuropein and related polyphenols from olive leaves. *J Chromatogr A.* 2006; 1108(1): 76-82.
12. Makris DP, Boskou G, Andrikopoulos NK. Polyphenolic content and *in vitro* antioxidant characteristics of wine industry and other agri-food solid waste extracts. *J Food Compost Anal.* 2007; 20(2): 125-32.
13. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa CL, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC. Hydroxytyrosol: from laboratory investigations to future clinical trials. *Nutr Rev.* 2010; 68(4): 191-206.
14. Tan HW, Tuck KL, Stupans I, Hayball PJ. Simultaneous determination of oleuropein and hydroxytyrosol in rat plasma using liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003; 785(1): 187-91.
15. Ferreira ICFR, Barros L, Soares ME, Bastos ML, Pereira JA. Antioxidant activity and phenolic contents of *Olea europaea* L. leaves sprayed with different copper formulations. *Food Chem.* 2007; 103(1): 188-95.
16. Somova LI, Shode FO, Ramnandan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *Africana* leaves. *J Ethnopharmacol.* 2003; 84(2-3): 299-305.
17. Hollman PC, de Vries JH, van Leeuwen SD, Mengelers MJ, Katan MB. Absorption of dietary guercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62(6): 1276-82.
18. Wahrburg U, Kratz M, Cullen P. Mediterranean diet, olive oil and health. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2002; 104: 698-705.
19. Andrikopoulos NK, Kaliora AC, Assimopoulou AN, Papageorgiou VP. Inhibitory activity of minor polyphenolic and nonpolyphenolic constituents of olive oil against *in vitro* low-density lipoprotein oxidation. *J Med Food.* 2002; 5(1): 1-7.
20. Chimi H, Cillard J, Cillard P, Rahmani M. Peroxyl and hydroxyl radical scavenging activity of some natural phenolic antioxidants. *J Am Oil Chem Soc.* 1991; 68(5): 307-12.

21. de la Puerta R, Ruiz Gutierrez V, Hoult JR. Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochem Pharmacol*. 1999; 57(4): 445-9.
22. Gordon MH, Paiva-Martins F, Almeida M. Antioxidant activity of hydroxytyrosol acetate compared with that of other olive oil polyphenols. *J Agric Food Chem*. 2001; 49(5): 2480-5.
23. Al-Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci*. 2006; 78(12): 1371-7.
24. Bouaziz M, Fki I, Jemai H, Ayadi M, Sayadi S. Effect of storage on refined and husk olive oils composition: Stabilization by addition of natural antioxidants from Chemlali olive leaves. *Food Chem*. 2008; 108(1): 253-62.
25. Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-I hypertension: Comparison with Captopril. *Phytomedicine*. 2011; 18(4): 251-8.
26. Sato H, Genet C, Strehle A, Thomas C, Lobstein A, Wagner A, et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 362(4): 793-8.
27. Pereira JA, Pereira AP, Ferreira IC, Valentão P, Andrade PB, Seabra R, et al. Table olives from Portugal: phenolic compounds, antioxidant potential and antimicrobial activity. *J Agric Food Chem*. 2006; 54(22): 8425-31.
28. Komaki E, Yamaguchi S, Maru I, Kinoshita M, Kakehi K, Ohta Y, et al. Identification of anti- α -amylase components from olive leaf extracts. *Food Sci Technol Res*. 2003; 9(1):35-9.
29. Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez MJ, Utrilla MP, Jimenez J, Osuna I. Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Med*. 1992; 58(6): 513-5.
30. Lasserre B, Kaiser R, Chanh PH, Ifansyah N, Gleye J, Moulis C. Effects on rats of aqueous extracts of plants used in folk medicine as antihypertensive agents. *Naturwissenschaften* 1983; 70(2): 95-6.
31. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP, Violi F. Hydrogen peroxide is involved in collagen-induced platelet activation. *Blood*. 1998; 91(2): 484-90.
32. Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18(2): 127-32.
33. Mohagheghi F, Bigdeli MR, Rasoulzadeh B, Hashemi P, Pour MR. The neuroprotective effect of olive leaf extract is related to improved blood-brain barrier permeability and brain edema in rat with experimental focal cerebral ischemia. *Phytomedicine* 2011; 18(2-3): 170-5.
34. Hamdi HK, Castellon R. Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an antitumor agent and cytoskeleton disruptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 334(3): 769-78.
35. Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis EK, Papaefthimiou M, Sigalas C, Aligiannis N, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *J Mol Cell Cardiol*. 2007; 42(3): 549-58.
36. Jones PJH, AbuMweis SS. Phytosterols as functional food ingredients: linkages to cardiovascular disease and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(2):147-51.
37. Lee OH, Lee BY. Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresour Technol*. 2010; 101(10): 3751-4.
38. Arantes-Rodrigues R, Henriques A, Pires MJ, Colaco B, Colaco AM, Rema P, et al. High doses of olive leaf extract induce liver changes in mice. *Food Chem Toxicol*. 2011; 49(9): 1989-97.